

**MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):**

【JP4-338331-A】

[JP4-338331-A]

【特許請求の範囲】

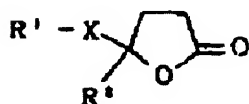
[CLAIMS]

【請求項 1】 一般式 (I) :

[CLAIM 1] General formula (I) :

【化 1】

[COMPOUND 1]



(I)

(式中、R1 は置換されていてもよいフェニル基を、R2 はエステル化されていてもよいカルボキシ基を X は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す) で表わされる化合物を含有してなる免疫抑制剤。

(In the formula, R1 is the phenyl group which may be substituted, R2 is an optionally esterified carboxy group, X is an oxygen atom or the sulfur atom which may be oxidized) The immunosuppressive agent containing the compound shown by this formula.

【発明の詳細な説明】

[DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION]

【0001】

[0001]

【産業上の利用分野】

本発明はγ-ラクトン誘導体を含有する免疫抑制剤に関する。特に本発明は、免疫抑制作用、血管新生抑制作用を有し、臓器移植時の拒絶反応、各種炎症性

[INDUSTRIAL APPLICATION]

This invention relates to the immunosuppressive agent containing (gamma)-lactone derivative.

In particular this invention is related with the pharmaceutical which has an

疾患（リウマチ、乾癬など）および癌などの治療および予防に用いることのできるγ-ラクトン誘導体を含有する医薬に関する。

immunosuppressive effect and an angiogenesis inhibitory effect, containing (gamma)- lactone derivative which can be used for the treatment and prevention of the rejection at the time of an organ transplantation, various kinds of inflammatory diseases (a rheumatism, psoriasis, etc.), cancer, etc.

**[0002]****[0002]****【従来の技術】**

一般式 (I) で表わされるγ-ラクトンカルボン酸誘導体が抗菌剤またはその合成中間体として有用であることは開示されている（特開平 1-34976）。しかしながら上記特許文献には一般式 (I) で表わされる化合物が免疫抑制剤として有用であることは示されていない。

**[PRIOR ART]**

It is shown that (gamma)- lactone carboxylic acid derivative shown with general formula (I) is useful as an antimicrobial or its synthetic intermediate (Unexamined-Japanese-Patent 1-34976).

However, it is not shown in above patent documents that the compound shown with general formula (I) is useful as an immunosuppressive agent.

**[0003]**

免疫抑制剤は、腎臓、心臓、肝臓などの臓器移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における移植片対宿主反応を抑制するうえで不可欠な薬剤である。また、自己免疫疾患における治療薬としても用いられる。免疫抑制剤は、治療上から、導入および維持薬剤と、急性拒絶反応時の薬剤に分けられる。

**[0003]**

An immunosuppressive agent is an essential medical agent in inhibition of the rejection in organ transplantations, such as a kidney, the heart, and a liver, and in inhibiting the graft versus host reaction of a bone marrow transplantation.

Moreover, it is used also as therapeutic agent in an autoimmune disease.

An immunosuppressive agent, from therapeutically point of view, can divide into a introduction and maintenance medical agent, and the medical agent at the time of acute rejection.

**[0004]**

移植免疫反応は、T 細胞を中心にした一次免疫応答と液性抗体をとまなう二次免疫反応からなるとされている。事実、T 細胞依存性免疫応答を強く抑制するサイクロスポリンの出現は、従来のアザチオプリンとプレドニ

**[0004]**

It is understood that transplantation-immunity reaction is consisted of the primary immune response centering around the T cell and the secondary immunoreaction accompanied by the a liquid antibody.

In fact, the advent of the cyclosporin which inhibits strongly T-cell dependent immune response was, compared for the treatment

ゾロンによる治療成績に比較し一次移植例の生着率のめざましい成績の向上をもたらした。すでに 7-8 年にわたる長期の観察の結果から、サイクロスポリンの有効性と限界も明らかになってきている。サイクロスポリンをふくめ、あらゆる免疫抑制剤の使用によっても、慢性拒絶反応のため移植後 3 年目には生着率約 65%までに低下し、長期にわたる安定した生着が十分にえられているとはいえない。この理由として、1) 患者自身の薬剤 (サイクロスポリン) 感受性の差、2) 副作用による薬剤投与量の減量、3) 従来の免疫抑制剤では十分に抑制しえない移植免疫反応系、たとえば、活性化単球・マクロファージの存在、があげられる。活性化単球・マクロファージ系エフェクターの産生抑制にステロイド剤は有効であるが、副作用のため長期の大量投与は不可能であり、サイクロスポリンも活性化単球・マクロファージ系エフェクターを産生抑制するが、当薬剤のもつ感受性の差のため一定した薬効が期待しえない。そのため、拒絶反応の抑制が不十分となり、慢性拒絶反応により移植臓器不全となる。また、薬剤による副作用は、ステロイド剤に顕著にみられるように長期服用による副作用のため重篤な合併症をひきおこし、長期の生存率、生着率に重大な影響を及ぼす。

**【0005】**

すなわち、現在の臓器移植における免疫抑制剤の新たな問題点

results by the conventional azathioprine and prednisolone, brought the improvement in the remarkable results of the take ratio of the example of primary transplantation.

The effectiveness and the limit of the result of the cyclosporin already also become clearly from long-term observation over 7- 8 years.

Including cyclosporin, even by use of all immunosuppressive agents, take ratios will reduce by about 65% 3 years after transplantation because of the chronic rejection.

The stable take over a long period of time is not obtained sufficiently, as this reason, the following can be mentioned : 1) Difference of patient's own chemicals sensitivity (cyclosporin), 2) Amount reduction of the chemicals dosage by the adverse reaction, 3) Presence of the transplantation-immunity reaction system which cannot be sufficiently suppressed by the conventional immunosuppressive agent, for example, activated monocyte \* macrophage.

The steroid is effective in production inhibition of an activated monocyte \* macrophage type effector.

However, extensive administration for a long period of time cannot be performed because of the side effects, and cyclosporin also carries out production inhibition of the activated monocyte \* macrophage type effector.

However, the fixed drug efficacy, because of the difference of the sensitivity which this medical agent has, cannot expect.

Therefore, inhibiting of rejection becomes inadequate.

Transplantation multiple organ failure happens by the chronic rejection.

moreover, as for the side effects by the medical agent, by a dosage over a long period of time, as may be notably seen to a steroid, the serious complication can be caused, giving a serious influence against a long-term survival rate and a take ratio.

**[0005]**

That is, the new problem of the immunosuppressive agent in the present organ

は、サイクロスポリンのもつ薬剤感受性と薬効上の限界と、ステロイド剤の長期服用による副作用のため、長期にわたり安定した良好な成績がえられていないことである。とくに、拒絶反応に関わっているとおもわれる活性化単球・マクロファージ系エフェクターの産生抑制に優れた効果を示すステロイド剤に代わる、副作用の少ない免疫抑制剤は、まだ、発見されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ステロイド剤の有する活性化単球・マクロファージ系エフェクターへの免疫抑制効果を代替し、副作用の少ない、導入および維持薬剤としての免疫抑制剤を提供するものである。

【0007】

【問題点を解決するための手段】

本発明者らは上記問題点を解決するため、新規免疫抑制剤の探索研究を行った結果、意外にも一般式 (I) で表わされる化合物が免疫抑制作用を有し、臓器移植時の拒絶反応を予防するための医薬として用いることができることを見出した。しかも一般式 (I) で表わされる化合物はきわめて低毒性であることを見出し、本発明を完成した。

transplantation is that the favorable results stabilized over long period has not been obtained because of the limit on the medical-agent sensitivity which cyclosporin has and medicinal limitation, and the side effects by the long-term dosage of a steroid.

Especially immunosuppressive agent with few side effects, which can be replaced with the steroid, and which shows the effect excellent in production inhibition of the activated monocyte \* macrophage type effector considered to be concerned with rejection, has not yet been discovered.

【0006】

【PROBLEM ADDRESSED】

This invention provides immunosuppressive agent as introduction and maintenance medical agent, which substitutes the immunosuppression effect to the activated monocyte \* macrophage type effector which a steroid has, and which has few side effects.

【0007】

【SOLUTION OF PROBLEMS】

The present inventors performed the investigational research of a novel immunosuppressive agent, in order to solve an above problem.

As a result, unexpectedly, the compound also shown with a general formula (I) has an immunosuppressive effect, and

It was discovered that it could be used as a pharmaceutical for preventing the rejection at the time of an organ transplantation, and it was discovered that the compound shown with a general formula (I) was a low toxicity very.

【0008】

【0008】

【化 2】

【COMPOUND 2】



(I)

【0009】

本発明が提供する免疫抑制剤が含有する前記一般式 (I) で表わされる化合物において R1 で表わされる置換されていてもよいフェニル基としては、例えばハロゲン (例：フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C1-3 アルコキシから選ばれた基を 1-3 固有しているフェニル基があげられ、とりわけハロゲンで置換されていてもよいフェニル基が好ましく、特に 4-グロロフェニル、4-フルオロフェニルおよび 2, 4-ジフルオロフェニルが好ましい。

【0009】

As an optionally substituted phenyl group shown with R1 in the compound shown with the above-mentioned general formula (I) which the immunosuppressive agent which this invention provides contains, for instance, halogen ( example: fluorine, chlorine, bromine, iodine), the phenyl group which has intrinsically 1-3 groups selected out of C1-3 alkoxy can be mentioned. Especially phenyl group, which can be optionally substituted with halogen, is preferable. Especially 4- chlorophenyl, 4-fluorophenyl and 2,4- difluoro phenyl are preferable.

【0010】

前記一般式 (I) で表わされる化合物において R2 で表わされるエステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えば、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、

【0010】

In the compound expressed with the above-mentioned general formula (I ), as optionally esterified carboxy group which is expressed with R2, for instance, the following can be mentioned : 2-5C alkoxy carbonyl groups, such as carboxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxy carbonyl, i-propoxy carbonyl, n-butoxycarbonyl, and t-butoxycarbonyl, aralkyl oxycarbonyl of the carbon numbers 8-13, such as benzyloxycarbonyl, p- nitro benzyloxycarbonyl,

ルなと炭素数 2~5 のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニルなどの炭素数 8~13 のアラルキルオキシカルボニルなどがあげられる。

**[0011]**

前記一般式 (I) で表わされる化合物において X で表わされる酸化されていてもよい硫黄原子としては酸化段階によってスルホキシド (-SO-) またはスルホン (-SO<sub>2</sub>-) であつてもよい。前記一般式 (I) で表わされる化合物を例示すると例えば表 1 に示す化合物があげられる。

**[0012]****【表 1】**

phenethyl oxycarbonyl, and benzhydryl oxycarbonyl, etc.

**[0011]**

In the compound shown with the above-mentioned general formula (I), as sulfur atom which is shown with X and which may oxidize, a sulfoxide (-SO-) or a sulfone (-SO<sub>2</sub>-) is sufficient by the oxidation stage.

To mention an illustration of the compound shown with the above-mentioned general formula (I), the compound shown in Table 1 can be shown.

**[0012]****[Table 1]**

表 1

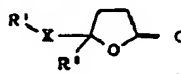
			
化合物 番号	R'	X	R'
1	Ph-	-O-	-COOPNB
2	Ph-	-O-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
3	Ph-	-O-	-COOH
4	Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
5	Ph-	-S-	-COOCH (Ph) ,
6	Ph-	-S-	-COOPNB
7	4-Cl-Ph-	-S-	-COOPNB
8	4-Cl-Ph-	-S-	-COOCH (Ph) ,
9	4-Cl-Ph-	-S-	-COOH
10	Ph-	-SO-	-COOCHPh,
11	Ph-	-SO-	-COOPNB
12	Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH (Ph) ,
13	4-Cl-Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
14	2-Cl-Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
15	Ph-	-S-	-COOCH,
16	4-CH <sub>3</sub> O-Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
17	Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH <sub>2</sub> Ph
18	Ph-	-S-	-COOH
19	Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOH
20	Ph-	-O-	-CH (Ph) ,

Table 1

Composition No.

【表 2】

[Table 2]

表1 (つづき)

21	4-F-Ph-	-S-	-COOCH(Ph),
22	4-CH <sub>3</sub> O-Ph-	-S-	-COOCH(Ph),
23	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-S-	-COOCH(Ph),
24	4-F-Ph-	-O-	-COOCH, Ph
25	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-O-	-COOCH, Ph
26	4-F-Ph-	-S-	-COOCH, Ph
27	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-S-	-COOCH, Ph
28	4-F-Ph-	-S-	-COOH
29	4-CH <sub>3</sub> O-Ph-	-S-	-COOH
30	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-S-	-COOH
31	4-F-Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH, Ph
32	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH, Ph
33	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH(Ph),
34	4-F-Ph-	-O-	-COOH
35	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-O-	-COOH
36	4-F-Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOH
37	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOH
38	Ph-	-O-	-COOC, H,
39	4-F-Ph-	-O-	-COOC, H,
40	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-O-	-COOC, H,
41	4-F-Ph-	-S-	-COOC, H,
42	4-F-Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOC, H,
43	4-CH <sub>3</sub> O-Ph-	-S-	-COOC, H,
44	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-S-	-COOC, H,
45	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOC, H,

Continuing Table 1

Ph : フェニル基

PNB : p-ニトロベンジル基

Ph: Phenyl group

PNB: p- nitro benzyl group

## 【0013】

表1中の化合物(1~19は特開平-1-34976において抗菌剤またはその合成中間体として開示されている。

## 【0013】

The compound in Table 1 (1-19 are shown as an antimicrobial or its synthetic intermediate in Unexamined-Japanese-Patent -1-34976)



**[0014]**

本発明が提供する免疫抑制剤が含有する前記一般式 (I) で表わされる化合物は塩を形成していてもよく、薬理学的に許容される塩、例えばアルカリ金属（例、ナトリウム、カリウム）やアルカリ土類金属（例、マグネシウム、カルシウム）との塩などがあげられる。

**[0015]**

前記一般式 (I) で表わされる化合物は不斉炭素を有しているので、少なくとも2個以上の立体異性体が存在し得る。従って本発明の免疫抑制剤はその単一の異性体、またはそれらの混合物のいずれも含有することができる。

**[0016]**

本発明が提供する免疫抑制剤が含有する前記一般式 (I) の化合物は (R1 が 1~2 個のハロゲンで置換されたフェニルであり、そして R2 がエトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであり、X が酸素または酸化されていてもよい硫黄である) ことが好ましく、なかでも特に好ましい化合物は、

(1) 2- (4-クロロフェニル) チオ-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸ベンジルエステル (化合物 13)

(2) 2- (4-フルオロフェニル) オキシ-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸エチルエステル (化合物 39)

(3) 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル-5-オキソ

**[0014]**

The compound shown with the above-mentioned general formula (I) which the immunosuppressive agent which this invention provides contains may form a salt, and a pharmacologically acceptable salt, for example, salt with an alkali metal ( example, sodium, potassium) or an alkaline earth metal ( example, magnesium, calcium) etc., can be mentioned.

**[0015]**

The compound shown with the above-mentioned general formula (I) has the asymmetric carbon.

Therefore or more of an at least 2 pieces of stereoisomer may exist.

Therefore the immunosuppressive agent of this invention can contain either the single isomer or their mixtures.

**[0016]**

The compound of the above-mentioned general formula (I) which the immunosuppressive agent which this invention provides contains is preferably that wherein R1 is the phenyl which substituted with 1-2 halogen and R2 is an ethoxycarbonyl or a benzyloxycarbonyl, and X is oxygen or sulfur which may oxidize. among them, especially preferable compounds are, (1) 2-(4- chlorophenyl) thio- 5- oxo- 2-tetrahydro furancarboxylic-acid benzyl ester (compound 13)

(2) 2-(4- fluorophenyl) oxy- 5- oxo- 2-tetrahydro furancarboxylic-acid ethyl ester (compound 39)

(3) It is 2-(2,4- difluoro phenyl) sulfonyl- 5-oxo- 2-tetrahydro furancarboxylic-acid benzyl ester (compound 32).

ー2ーテトラヒドロフランカル  
ボン酸ベンジルエステル（化  
物 32）である。

**【0017】**

式 (I) の化合物は、例えば次の  
反応式で示される方法により製  
造することができる。本反応式  
中で化合物 (I) は一般式 (IV)、  
(V)、(VI) および (VII) で表  
わされている。

**[0017]**

The compound of formula(I) can be produced  
by the method shown, for example, by the  
following reaction formula.

In this reaction formula, the compound (I) is  
shown by general formula (IV), (V), and (VI) and  
(VII).



## DERWENT TERMS AND CONDITIONS

*Derwent shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Derwent translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.*

Derwent Information Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our home page:

["WWW.DERWENT.CO.UK"](http://WWW.DERWENT.CO.UK) (English)

["WWW.DERWENT.CO.JP"](http://WWW.DERWENT.CO.JP) (Japanese)